

乙型肝炎病毒感染相关疾病不同阶段 中医证候变化特点分析

赵冬耕¹, 岳小强², 凌昌全³

(1. 南通市中医院肿瘤内科, 江苏 南通 226000; 2. 中国人民解放军第二军医大学长征医院中医科, 上海 200003; 3. 中国人民解放军第二军医大学长海医院中医系, 上海 200433)

[摘要]目的 分析乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染后人群不同疾病阶段的中医证候特点。**方法** 采用前瞻性队列研究的方法,将2007年6月至2017年12月江苏省启东市辖区内8个城镇既往在门诊或其他普查中显示乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性的居民纳入研究队列,从研究队列中筛选出HBV携带发展至慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者691例,从CHB发展至肝硬化患者143例,以首次确诊CHB为时间点,同时辨识该时间点1年前、2年前和1年后、2年后的中医证候;以首次确诊肝硬化为时间点,同时辨识该时间点1年前、2年前和1年后、2年后的中医证候,观察在不同的时间点,HBV携带至CHB、CHB至肝硬化病变进展过程中的中医证候分布特征。**结果** 在HBV携带至CHB的发展过程中,气滞证在疾病的不同阶段出现频次均大于25%,随着疾病发展,血瘀证、实热证、气虚证病例数明显增加,而且中医证候构成越发复杂。从CHB到肝硬化的发展过程中,气滞证、血瘀证、实热证、气虚证在每个阶段出现的频次均大于25%,随着疾病发展,血瘀证、实热证、气虚证、阴虚证病例数明显增加,肝硬化患者中医证候组成含有3个和3个以上基本证候者最为常见。**结论** 随着病情由HBV携带向CHB、肝硬化演变,患者中医证候日趋复杂,由以实证(气滞、血瘀、实热)为主向虚实夹杂证候(夹气虚、阴虚、阳虚)转化,气滞血瘀、瘀而化热酿毒为HBV感染相关疾病的核心病机。

[关键词] 乙型肝炎病毒; 流行病学; 中医证候

[中图分类号] R512.6⁺2; R241 **[DOI]** 10.3969/j.issn.2095-7246.2019.03.004

通常而言,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染相关疾病的发展一般会经历HBV携带、慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)、肝纤维化、乙型肝炎肝硬化、原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的演变过程,其中乙型肝炎肝硬化可经历代偿期和失代偿期两个时期。由于个体因素、治疗措施、基因、环境等因素的不同,HBV感染相关疾病相应的进展速度和程度也不尽相同,而且演变过程的每个阶段都有各自特点。对于CHB而言,由于HBV感染导致肝脏炎症的持续存在,导致其进展为肝硬化的年发生率为2%~10%,而肝硬化的结节恶变导致HCC的年发生率为3%~6%^[1]。

疾病的演变是一个动态的变化过程,同样,中医证候在不同的时期,不同的地区,也会呈现出不一样

的特点。本研究对肝病发展过程中HBV携带至CHB、CHB至肝硬化两个病程的中医证候进行连续性观察,以了解在不同疾病的发展过程中,中医证候的动态变化情况。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 HBV携带、CHB诊断标准 参照《慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)》^[2]拟定。①HBV携带:乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)和(或)HBV-DNA阳性6个月以上,1年内随访3次,每次至少间隔3个月,均显示血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸转氨酶在正常范围,肝组织检查无病变或病变轻微。②CHB:由HBV持续感染引起的慢性肝脏炎症性病变。血清HBsAg阳性,ALT持续或反复异常或肝组织有肝炎病变。

1.1.2 肝硬化的诊断 参照国家科技部“十二五”重大专项联合课题组关于乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断^[3]。①组织学或临床提示存在肝硬化的证据;②病因学明确的HBV感染证据;③通过病史或相应的检查可以排除其他因素导致的肝硬化,如丙型肝炎病毒感染、酒精肝、脂肪肝。

基金项目:上海市中医药事业发展三年行动计划(ZY3-LCPT-2-1004);长海医院1255学科建设计划课题(CH125521200);上海市科学技术委员会医学引导项目(15401931700)

作者简介:赵冬耕(1985-),男,博士,主治中医师

通信作者:凌昌全(1957-),男,博士,教授,主任中医师, changquanling@smmu.edu.cn

1.1.3 中医证候的诊断 参照课题组前期制定的《原发性肝癌常见中医基本证候定性诊断规范》^[4],分为气滞证、血瘀证、实热证、水湿证、气虚证、血虚证、阴虚证、阳虚证。

①气滞证:胸胁脘腹胀满;痛无定处;情志抑郁或喜叹息;暖气或呃逆;脉弦。以上5项中出现任意2项可诊断为气滞证。

②血瘀证:胁下积块;疼痛固定不移;面色晦暗或唇甲青紫;肝掌,或蜘蛛痣,或青筋暴露;舌质紫或见瘀斑、瘀点,或舌下络脉曲张,脉涩。以上5项中出现任意2项可诊断为血瘀证。

③实热证:发热;口渴或口苦或口臭;大便干结或小便黄(赤);舌红或苔黄;脉数。以上5项中出现前3项之任意1项,加上后2项中任意1项,即可诊断为实热证。

④水湿证:腹水或胸水或下肢水肿;身目黄染;头身困重;苔腻或滑;脉滑。以上5项中出现前2项中任意1项,或第3项加上后2项中任意1项,即可诊断为水湿证。

⑤气虚证:神疲乏力;纳呆或食后脘腹胀满;大便溏薄;舌淡且胖或舌淡伴齿痕;脉弱。以上5项中出现任意2项,即可诊断为气虚证。

⑥血虚证:面白无华,或萎黄,或唇甲色淡;头晕眼花;心烦或少寐;舌淡白;脉细。以上5项中出现任意3项,即可诊断为血虚证。

⑦阴虚证:口干;盗汗;潮热或手足心热;舌嫩红,或少苔,或裂纹,或剥苔,或无苔;脉细且数。以上5项中出现任意2项即可诊断为阴虚证。

⑧阳虚证:畏寒肢冷;小便清长;夜尿频多。在气虚证基础上出现任意1项即可诊断为阳虚证。

1.2 纳入标准 ①符合CHB、乙型肝炎肝硬化诊断标准;②有完整的HBV携带至CHB、CHB至乙型肝炎肝硬化过程;③中医证候资料完整。

1.3 排除标准 ①HBV携带至CHB发展过程少于2年;②CHB至乙型肝炎肝硬化少于2年;③中医证候资料不完整。

1.4 一般资料 病例来源于2007年6月至2017年12月,江苏省启东市辖区内8个城镇的居民,既往在门诊或其他普查中显示HBsAg阳性,参与启东肝癌研究所“肝癌早诊早治项目”。其中HBV携带至CHB的中医证候演变组共纳入691例患者,其中男342例,女349例,男女比例为1:1.02;男性年龄33~75岁,平均年龄(53.52±9.65)岁,女性年龄42~70岁,平均年龄(54.86±6.70)岁;CHB至肝硬化的中医证候演变组共纳入143例患者,其中

男75例,女68例,男女比例为1.10:1,男性年龄35~69岁,平均年龄(50.93±9.05)岁,女性年龄42~67岁,平均年龄(54.03±6.70)岁。

2 方法

以首次确诊CHB为时间点,同时统计该时间点1年前、2年前和1年后、2年后的中医证候数据;同样,以首次确诊乙型肝炎肝硬化为时间点,同时统计该时间点1年前、2年前和1年后、2年后的中医证候数据。

3 结果

3.1 HBV携带至CHB的中医证候演变

3.1.1 HBV携带至CHB发展过程中证候变化 从表1可以看出:气滞证在每个阶段出现的频次均大于25%;随着疾病向CHB发展,血瘀证、实热证、气虚证病例数增加明显;而随着CHB病程的继续发展,血瘀证、实热证、气虚证病例数进一步提高,水湿证、阴虚证病例数也开始增加;而在HBV携带至CHB的进展过程中,血虚证、阳虚证病例数变化不大;随着病情的进展,合计的单证总数逐渐上升。

表1 691例患者从HBV携带至CHB不同阶段的证候分布

证候	例数				
	CHB 2年前	CHB 1年前	首次确 诊CHB	CHB 1年后	CHB 2年后
气滞证	211	198	204	250	228
血瘀证	144	160	228	300	331
实热证	153	160	221	256	312
水湿证	17	20	13	20	41
气虚证	138	152	234	280	302
血虚证	94	100	102	90	101
阴虚证	118	132	126	170	221
阳虚证	99	82	104	98	114
合计	974	1 004	1 232	1 464	1 650

3.1.2 HBV携带发展至CHB不同时期证候兼夹情况 从表2可以发现:在HBV携带时以单个证候或2个证候兼夹为主(两者之和占75.08%);随着病情发展至CHB时,以2个和3个证候兼夹为主(两者之和占61.94%);至CHB后期,以3个和3个以上证候兼夹为主(两者之和占70.19%)。结果说明在HBV携带至CHB的发展过程中,兼夹证候数逐渐增加。

3.2 CHB至肝硬化的证候演变

3.2.1 CHB至肝硬化不同阶段的证候分布 从表3可以看出:气滞证、血瘀证、实热证、气虚证在每个阶段出现的频次均大于25%;随着疾病向肝硬化发展,血瘀证、实热证、气虚证、阴虚证病例数明显增多;随着肝硬化病情的进展,血虚证病例数呈下降趋

势;随着病情逐步发展成肝硬化,合计的单证总数也成上升趋势,提示兼夹证候逐渐增多。

表2 691例患者从HBV携带至CHB不同阶段的证候兼夹情况

证候数	例数				
	CHB 2年前	CHB 1年前	首次确 诊CHB	CHB 1年后	CHB 2年后
>3	55	82	138	172	193
3	117	145	290	310	292
2	207	235	138	139	117
1	312	229	125	70	89

表3 143例CHB至肝硬化不同阶段的证候分布

证候数	例数				
	肝硬化 前2年	肝硬化 前1年	首次确 诊肝硬化	肝硬化 后1年	肝硬化 2年后
气滞证	45	48	52	51	48
血瘀证	42	53	62	70	90
实热证	36	38	57	60	72
水湿证	7	9	4	7	6
气虚证	43	41	59	72	80
血虚证	17	18	22	20	15
阴虚证	30	32	46	55	63
阳虚证	28	30	31	41	50
合计	248	269	333	376	424

3.2.2 CHB至乙型肝炎肝硬化不同时期的证候兼夹情况 从表4可以看出,随着CHB携带向肝硬化进展,单一证候的病例数明显减少,兼夹3个和3个以上证候的病例数明显增多,肝硬化患者以兼夹3个和3个证候为主(两者之和占82.52%)。结果说明从CHB携带向乙型肝炎肝硬化发展的过程中,证候越来越复杂,病情越来越严重。

表4 143例CHB携带至肝硬化不同时期的证候兼夹情况

证候数	例数				
	肝硬化 前2年	肝硬化 前1年	首次确 诊肝硬化	肝硬化 后1年	肝硬化 2年后
>3	35	44	60	64	62
3	45	43	57	60	56
2	36	36	9	11	14
1	27	20	17	8	11

4 讨论

本研究以纵向研究的形式,研究同一个体HBV感染后,不同疾病之间中医证候的演变情况,最低限度降低个体差异对中医证候分布的影响,保证中医证候演变规律研究的客观性。

近年来,对于肝病中医证候的研究越来越多,如张盛杰等^[5]总结CHB的5个证型为肝郁脾虚证(1型,占19%)、脾肾阳虚(2型,占9%)、肝肾不足(3型,占23%)、气滞血瘀(4型,占14%)、肝胆湿热(5

型,占35%)。贺淑萍^[6]对某中医院2002—2014年的肝病住院患者进行中医证候统计,按百分比由高至低排序,前5位中医证候分别是肝郁脾虚证(占44.37%)、湿热内蕴证(占13.50%)、气滞血瘀证(占8.94%)、肝胆湿热证(占4.83%)、脾虚水停证(占4.00%)。虽然复合证候能够对中医临床症状有更全面的概括,但对复合证候进行量化诊断是否符合中医思维还有待商榷。基本证候是证候的核心,也称之为基础证候,以基本证候为出发点,规范各基本证候的特征,再进一步研究基本证候之间的逻辑及与脏腑的关系,更能够有益于中医学思维与临证的结合。既往对肝癌的基本证候缺乏基于循证医学证据的全面和较为统一的认识,导致肝癌中医治疗方案规范和疗效评价工作进展缓慢。因此,本课题组于2005年通过文献回顾、专家研讨和大量临床观察,率先总结归纳出肝癌的8个基本证候,并首次建立《肝癌基本证候诊断规范》,为本次研究奠定基础。

HBV感染疾病进展的过程是中医证候动态演变的过程,也是中医证候研究的基础问题。研究中中医证候动态演变规律,不仅能实现中医证候基础研究的突破,同时能够带动中医学基础理论的创新,从而提高中医的临床辨证水平^[7]。通过流行病学调查或临床收集的数据,可以阐释中医证候判定标准的科学内涵,建立中医证候的疗效评价体系,丰富和发展中医证候理论,提高辨证论治水平^[8]。

张磊等^[9]对194例HBsAg阳性的乙型肝炎病毒携带者进行9种证候分类,结果显示,按百分比从高至低排序,依次是肝气郁结证(占35.1%)、肝胃不和证(占11.3%)、肝胆湿热证(占8.2%)、肝阴虚证(占6.2%)、湿热中阻证(占5.7%)、脾虚证(占3.6%)、肝血虚证(占2.1%)、湿困中焦证(占2.1%)、肾虚证(占2.1%),其中无证可辨者占39.7%。本研究结果显示,在HBsAg携带发展至CHB的过程中,除气滞证在每个阶段出现的频次均大于25%以外,血瘀证和气虚证病例数随着病情的进展也明显增加;再将CHB出现前后的中医证候进行比较,发现除血瘀证、气虚证病例数继续保持上升趋势外,实热证和阴虚证病例数也有大幅度上升。在HBsAg携带发展至CHB的过程中,4个病例数变化最明显的证候中,气滞证、血瘀证、实热证均为实证,气滞证在此过程中始终保持高比例的分布,血瘀证贯穿全程。

刘绍能等^[10]曾对CHB的中医证候做过横断面的研究,发现随着病程的进展,肝胆湿热证、脾虚证、

瘀血阻络证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证发生率呈上升趋势,而脾虚湿困证、肝气虚证发生率下降明显,肝郁脾虚证、肝胃不和证、气阴两虚证、肝血虚证、肝阴虚证、气血两虚证、肾阴虚证、肾阳虚证无明显变化。该结果表明整个过程中瘀血症候加重,与本研究结果一致。

3种病程阶段(HBV携带、CHB、肝硬化)包括两个演变过程(HBV携带至CHB,CHB至肝硬化),前者以气滞证、血瘀证贯穿全程,后者演变过程中以血瘀证、实热证的变化为主导,病程后期出现气虚证、阴虚证的变化。推而导之,HBV感染相关疾病的整体演变以实证为主,虚证为辅,这也与早期肝癌的中医证候以实证为主相吻合^[11]。

本研究结果表明,在肝病早期,即HBV携带期中中医证候数以单个或2个为主;随着病情的逐步进展,证候数逐渐增多,肝硬化期中中医证候数多为3个及3个以上,提示肝病临床病机相对复杂,随着临床分期进展,其中中医证候日趋复杂。

参考文献:

- [1] 陈红波,张媛袁,陆晓梅,等.慢性乙型肝炎患者肝组织病理改变的影响因素[J].中华疾病控制杂志,2015,19(2):123-126.
- [2] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南:2015年更新版[J].临床肝胆病杂志,2015,31(12):1941-1960.
- [3] 科技部“十二五”重大专项联合课题组.乙型肝炎病毒相

关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理(节选)[J].中华医学信息导报,2015,30(1):16.

- [4] 凌昌全,刘庆,李东涛,等.原发性肝癌常见中医基本证候定性诊断规范的研究[J].中西医结合学报,2005,3(2):95-98.
- [5] 张盛杰,孙莲娜,薛建华,等.慢性乙型肝炎中医证型分布规律规范化初探[J].中西医结合肝病杂志,2010,20(6):324-328.
- [6] 贺淑萍.肝病流行病学特征分析及慢性乙型肝炎症状分布示范研究[D].武汉:湖北中医药大学,2015:13-15.
- [7] JI Q, LUO Y Q, WANG W H, et al. Research advances in traditional Chinese medicine syndromes in cancer patients[J]. J Integr Med, 2016,14(1):12-21.
- [8] 孙喜灵,郑秋生,王振华,等.关于中医证候动态演化规律的关键科学问题研究[J].世界科学技术:中医药现代化,2014,16(9):2042-2046.
- [9] 张磊,施维群.194例HBsAg阳性乙肝病毒携带者中医证候分型研究[C]//第二十三次全国中西医结合肝病学术会议论文汇编.贵阳:中国中西医结合学会肝病专业委员会,2014:162.
- [10] 刘绍能,陶夏平,王融冰,等.慢性乙型肝炎中医证候演变规律研究[J].中国中医药科技,2008,15(3):161-163.
- [11] 翟笑枫,顾瞻,陈喆,等.559例原发性肝癌患者中医证候分布规律研究[J].中医杂志,2016,57(12):1053-1056.

(收稿日期:2018-09-28;编辑:张倩)

Changes in TCM Syndromes of Hepatitis B Virus-related Diseases in Different Stages

ZHAO Dong-geng¹, YUE Xiao-qiang², LING Chang-quan³

(1. Department of Medical Oncology, Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Nantong 226000, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China; 3. Department of Traditional Chinese Medicine, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Objective To investigate the features of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes in patients with hepatitis B virus (HBV) infection in different stages. **Methods** We carried out a prospective cohort study in the residents from 8 towns of Qidong, Jiangsu province, China, who tested positive for HBsAg in check-ups from June 2007 to December 2017. Among the subjects, 691 patients carried HBV and developed into chronic hepatitis B (CHB) and 143 patients developed from CHB into liver cirrhosis. With the time of initial confirmed diagnosis of CHB as the time point for evaluation, TCM syndromes at 1 and 2 years before and after this time point were evaluated; with the time of initial confirmed diagnosis of liver cirrhosis as the time point for evaluation, TCM syndromes at 1 and 2 years before and after this time point were evaluated. The distribution characteristics of TCM syndromes at different time points from HBV carrying to CHB and from CHB to liver cirrhosis were observed. **Results** From HBV carrying to CHB, Qi stagnation syndrome had a frequency of >25% in different stages of the disease; along with disease progression, there were significant increases in the numbers of patients with blood stasis syndrome,

凉血解毒汤联合窄谱中波紫外线照射 治疗玫瑰糠疹临床观察

何素敏¹, 吕忠敏², 刘涛峰¹, 吴敏¹, 王建锋¹, 孙洪波¹, 曹宇¹, 章纬¹, 张虹亚¹

(1. 安徽中医药大学第一附属医院皮肤科, 安徽合肥 230031;

2. 安徽中医药大学第二附属医院皮肤科, 安徽合肥 230061)

[摘要]目的 观察凉血解毒汤联合窄谱中波紫外线照射治疗玫瑰糠疹的临床疗效。方法 将82例玫瑰糠疹患者随机分为治疗组43例和对照组39例, 治疗组口服自拟凉血解毒汤和照射窄谱中波紫外线, 对照组仅口服自拟凉血解毒汤, 治疗1个月后观察两组玫瑰糠疹严重程度评分(pityriasis rosea severity score, PRSS), 皮疹止痒、停发、消退时间和临床疗效。结果 两组患者治疗后PRSS均显著减少($P < 0.05$); 两组PRSS差值比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者皮疹止痒时间、皮疹停发时间、皮疹消退时间比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组临床疗效优于对照组($P < 0.05$)。结论 口服中药联合窄谱中波紫外线照射治疗玫瑰糠疹, 疗效优于单用口服中药且不良反应小。

[关键词]玫瑰糠疹; 窄谱中波紫外线; 凉血解毒

[中图分类号]R758.64 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2019.03.005

玫瑰糠疹是一种具有特征性皮损的炎症反应性皮肤病, 以躯干、四肢近端出现圆形、椭圆形红色、淡红色的斑疹为主要临床表现, 同时皮疹常覆盖细糠状鳞屑, 并伴轻度瘙痒^[1]。该病具体发病原因及机制尚未明了, 主要的假说有免疫功能紊乱、病毒感染学说、遗传性过敏及超敏反应等。发病群体以中青年人为主, 发病季节为春秋季节, 病程较长且有自限性, 少数患者皮疹反复出现, 可迁延半年以上。该病治疗主要以减轻临床症状, 缩短病程为原则。一般采用口服抗组胺药及外用含激素类药物, 同时辅助以中药治疗和窄谱中波紫外线(narrow band ultraviolet B, NB-UVB)照射可达到满意治疗效果。

玫瑰糠疹属于中医学“风热疮”“血疖”“风癣”范畴^[2]。血热风热是本病的基本病机, 故治疗宜将凉血解毒与疏风清热相结合。患者素体血热过盛而出疹, 津伤血燥则疹覆鳞屑, 风热阻塞腠理则瘙痒。若瘀血阻滞, 邪气久居未散, 则迁延不愈。临床实践证实, 中医药治疗玫瑰糠疹疗效稳定, 毒性和不良反应少, 容易被患者接受。笔者于2018年1月至10月采用中药口服和NB-UVB照射联合治疗43例玫瑰糠疹患者, 治疗效果显著, 现将结果汇报如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 按照文献[3]诊断玫瑰糠疹, 临床表现为躯干或四肢近端红色、黄红色圆形或椭圆形斑疹及斑片, 皮损的纵轴与皮肤纹理走向一致, 皮损上覆有少量细小糠状白色皮屑。中医辨证均符合风热血热证, 可见舌红苔薄黄、便秘溲赤、脉浮数, 伴心

作者简介:何素敏(1978-), 女, 博士, 副主任医师

通信作者:张虹亚(1957-), 女, 主任医师, hyzhang222@aliyun.com

excessive heat syndrome, and Qi deficiency syndrome, and the composition of TCM syndromes became more complicated. From CHB to liver cirrhosis, Qi stagnation syndrome, blood stasis syndrome, excessive heat syndrome, and Qi deficiency syndrome had a frequency of $>25\%$ in each stage of the disease; along with disease progression, there were significant increases in the numbers of patients with blood stasis syndrome, excessive heat syndrome, Qi deficiency syndrome, and Yin deficiency syndrome, and most patients with liver cirrhosis had three or more basic syndromes. **Conclusion** With disease progression from HBV carrying to CHB and liver cirrhosis, TCM syndromes become more complicated and change from excess syndromes (Qi stagnation, blood stasis, and excessive heat) to deficiency and excess combined syndromes (Qi deficiency, Yin deficiency, and Yang deficiency). Qi stagnation and blood stasis and toxin due to stasis and heat are core pathogenesis of HBV-related diseases.

[Key words] Hepatitis B virus; Epidemiology; TCM syndrome